

Agentes infecciosos y parasitarios prenatales TORCHS como causa directa o asociada de parálisis cerebral infantil. Estudio en 240 niños

Dr. Jesús Manuel Rodríguez Ramírez*

RESUMEN

Introducción: Virus, bacterias y parásitos presentes en sangre o vías genitourinarias de gestantes pueden afectar secuencias normales del desarrollo humano. **Objetivos:** Identificar agentes infecciosos y parasitarios TORCHS (toxoplasma, otros, rubeola, citomegalovirus, herpes, sífilis) que en período prenatal causaron parálisis cerebral en 240 niños. **Método:** Investigación de campo descriptivo-interpretativo. Estudio de 240 infantes con trastornos motrices de etiología TORCHS prenatal, tratados en el Centro de Parálisis Cerebral de Caracas entre 1988 y 2015. **Resultados:** 195 niños con patologías únicas y 45 combinadas causales TORCHS de parálisis cerebral, predominaron citomegalovirus, herpes simple, Toxoplasma gondii, rubeola, hepatitis B y treponema pálido. **Conclusiones:** Estos agentes infecciosos y parasitarios TORCHS son comunes, prevenibles en madres por higiene y vacunación o tratables con fármacos, en el medio por saneamiento ambiental y en instituciones hospitalarias con dotación y limpieza prolija; para bajar incidencia se recomienda a cumplir los gobiernos con su deber ambiental e institucional, y a mujeres en edad fértil con pulcritud, inmunizaciones, tratamiento requerido y evaluaciones ginecológicas pregestacionales. **Palabras clave:** Infección prenatal, TORCHS, parálisis cerebral.

SUMMARY

Introduction: Some viruses, bacterium, and parasites emplacement in blood or genitourinary tract in pregnant can damage normal sequence in human development. **Objective:** identifying infectious and parasitaries agents TORCHS causing prenatal cerebral palsy, and if it can be avoided. **Material and methods:** Descriptive-interpretative field research. Studying 240 children with cerebral palsy TORCHS prenatal related, treated in Cerebral Palsy Center in Caracas, in period 1988-2015. **Results:** presence of 195 children with alone pathologies and 45 combined predominance of cytomegalovirus, herpes simplex, toxoplasma, rubella, hepatitis and treponema. **Conclusions:** infectious and parasitaries agents are very common, foreseeing in pregnant with vaccination or tractable with specific drugs; in environment by environmental sanitation and in hospitals by hygienic measures; for that is reasonable not only responsible governments and hospitals too, but to carry out routine gynecological pregestational evaluations and to receive immunization or specific treatment in women in fertile age. **Key words:** Pregnancy infectious diseases, TORCHS, cerebral palsy.

Conflictos de interés: El autor declara que no tiene conflictos de interés en relación al presente manuscrito.

INTRODUCCIÓN

Multitud de agentes patógenos infecciosos (virus, bacterias, hongos) y parasitarios pueden afectar a madres gestantes en sus órganos genitales, reproductores, urinarios o en la sangre,

*Profesor Asociado de Cátedra de Anatomía Normal y Director de la Escuela de Medicina "José María Vargas" UCV, Planta Baja Edificio I, Esquina San Lorenzo, San José del Ávila, Caracas.
Correo: drjmrodriguezr@yahoo.es

y llegar hasta el sitio de implante embrionario en el fondo uterino sea por aproximación directa (vía ascendente, vertical o transcervical) o por diseminación hematológica transplacentaria y alojarse en el producto de la concepción en formación, alterando su secuencia normal de desarrollo prenatal o lesionando estructuras ya formadas: por eso, mientras más precoz sea la afectación, peores serán sus lesiones y mayores sus secuelas (1,2).

De la madre al feto son transferidos anticuerpos protectores de infecciones, lo cual aumenta con el tiempo de gestación, pero también pueden ser transferidas citosinas de gestantes enfermas como el factor de necrosis tumoral, y las interleucinas 1 y 6 que son tóxicas: esos elementos pueden impedir que los diversos pasos del desarrollo se cumplan de manera completa, resultando en malformaciones o provocando fibrosis y edema en tejidos ya formados, con la resultante disfunción congénita, o fallas en el crecimiento fetal (3).

Cuando el daño producido afecta los cuerpos de la primera neurona motriz, sus fibras o las vías que modulan su acción, la anatomofisiología alterada resultante se expresa en diversos grados de incapacidad tanto en el tono muscular como de la postura y del movimiento útil grueso y fino, vale decir, en actos tan disímiles como el peristaltismo intestinal, la fonación o los desplazamientos y la prensión de objetos; cuando la causa no empeora, las condiciones clínicas tampoco: son estas las premisas conceptuales de la encefalopatía estática o parálisis cerebral que, por definición, es un estado patológico, un conjunto de secuelas, por tanto, un diagnóstico sindromático (4,5).

La relación prenatal se establece de varias formas: comprobación de la infección activa en estudios prenatales o directamente en recién nacidos, observación de alteraciones —en neonatos— propias de estos patógenos, estudios de imagen en donde se aprecien secuelas típicas prenatales y pruebas precoces de laboratorio —básicamente inmunológicas— que los confirmen o descarten, la más común de ellas es la multiprueba TORCHS (6,7), cuya denominación proviene de las iniciales de varios agentes infecciosos o parasitarios que determina: toxoplasma, otros (hepatitis B, Epstein Barr, varicela zoster, parvovirus, treponema pálido), rubéola, citomegalovirus, y herpes; cuando se

usa “TORCHS” es porque se coloca aparte al agente etiológico de la sífilis (8).

Objetivo

Identificar, en un grupo de 240 niños, agentes infecciosos y/o parasitarios TORCHS que actuando en el período prenatal, sean relacionables con lesiones en sus centros corticales de la motricidad, en sus vías eferentes o en las que la modulan, ocasionándoles las deficiencias motrices incapacitantes estáticas que presentan, propias de la parálisis cerebral.

MÉTODO

Revisión de las Historias Clínicas de 240 niños y jóvenes a quienes en el Centro de Parálisis Cerebral de Caracas (CPC) se les hizo tal diagnóstico o su similar de encefalopatía estática infantil, con afectación infecciosa o parasitaria TORCHS prenatal en ellos o en sus madres directamente relacionable como causa; se excluyeron infantes cuya contaminación infecciosa o parasitaria fuese posterior, a la presencia de cualquier otro factor etiológico relacionable o que la muestra no fuese tomada los 3 primeros días de nacido. El período revisado fue entre abril 1988 y octubre 2015. Trabajo de tipo investigación de campo descriptivo-interpretativo.

Con esta prueba múltiple TORCHS (que es muy común a nivel mundial, serológica, que detecta anticuerpos), se planificó revisar cuáles infantes y madres realmente se la realizaron —a veces no hay síntomas ni en el feto ni en madres infectadas—, y componentes de la misma que fueron hechas, con registro de las faltantes para así dejar abierta la posibilidad de otros agentes patógenos no descartados. Para los resultados, solo se tomaron en cuenta los resultados de los infantes, por lo cual, dada la fecha límite aplicada y el período de incubación de cada agente, solo se trata de infecciones adquiridas durante el embarazo; los valores de IgG e IgM deben siempre determinarse para establecer si la infección es aguda o no.

Además de esta prueba —de fácil toma

AGENTES INFECCIOSOS Y PARASITARIOS PRENATALES TORCHS

de muestra por pinchazo—, se utilizan para diagnóstico imágenes ecográficas y también tomográficas que muestran presencia prenatal de algunos de estos gérmenes o sus efectos como calcificaciones cerebrales o hepáticas y parásitos, pruebas de laboratorio que muestran inmunoglobulinas específicas, otras pruebas serológicas, demostración de lesiones típicas en ojos y otras vísceras, etc. (9-11).

RESULTADOS

En el período estudiado, 240 niños y jóvenes con parálisis cerebral fueron reportados como de etiología relacionable infecciosa o parasitaria TORCHS prenatal, con alteraciones de salud del tipo sindromático congénito o presencia prenatal de gérmenes a nivel encefálico, pulmonar, enteral, ocular, hepático, etc. causando alteraciones anatómicas o sufrimiento fetal. Ver Cuadros 1 y 2. Las siglas “H.V.” significan: herpes virus.

Cuadro 1

Agentes TORCHS únicos con relación etiológica prenatal de parálisis cerebral en 240 infantes

AGENTE	Nº. DE CASOS
H.V. 5 solamente	41
H.S. solamente	39
Toxoplasma solamente	32
Hepatitis B solamente	23
Rubeola solamente	22
H.V. 4 solamente	13
Treponema pálido solamente	13
Varicela zoster solamente	6
Parvovirus solamente	6
Total	195

H.V. 5: Citomegalovirus. H.S.: Herpes simplex. H.V. 4: virus Epstein Barr.

Cuadro 2

Agentes TORCHS combinados con relación etiológica prenatal de parálisis cerebral en 240 infantes

Agente	Nº. de casos
H.V. 5 + H.S.	13
H.V. 5 + Toxoplasma	12
H.S. + Rubeola	10
Hepatitis B + T P	9
Hepatitis B + Parvovirus	1
Total	45

H.V. 5: Citomegalovirus. H.S.: Herpes simplex. TP: Treponema pállidum.

Los resultados indican que en 240 niños con P.C. de etiología prenatal, se demostró presencia de agentes infecciosos o parasitarios TORCHS cuya relación de causalidad es conocida. Con un solo agente TORCHS relacionable: H.V. 5 (Citomegalovirus, CMV): 41, Herpes simplex o H.S. (sin diferenciar H.V.1 de H.V. 2): 39, Toxoplasma: 32, Hepatitis B: 23, Rubeola: 22, H.V.4 (Epstein Barr): 13, Treponema pálido: 13, Varicela zoster: 6, Parvovirus: 6. Total: 195. Con combinaciones entre tales agentes: CMV + H.S.: 13, CMV + Toxoplasma: 12, H.S. + Rubeola: 10, Hepatitis B + Treponema: 9, Hepatitis B + Parvovirus: 1. Total: 45.

Tomando en cuenta ambos grupos, el H.V. 5 o CMV se involucró en total en 66 infantes (27,5%), H.S. en 62 casos (25,8%), Toxoplasma en 44 (18,3%), Rubeola y Hepatitis B en 32 c/u (13,3% c/u), Treponema en 22 (9,1%), Epstein Barr en 13 (5,4%), Parvovirus en 7 (2,9%) y Varicela zoster en 6 (2,5%).

DISCUSIÓN

La parálisis cerebral es un conjunto de alteraciones motrices ocasionadas por la lesión de neuronas o fibras de esa vía o de las que la modulan a nivel central cuando todavía no se ha completado la formación, desarrollo y/o maduración del sistema nervioso; por tanto es un diagnóstico de secuelas, que no empeora por sí mismo pues la causa queda en el pasado; sus

aspectos más elocuentes son disfunciones en tono muscular, en motricidad gruesa (desplazamiento) y fino (manipulaciones) (5,12-14).

Con una frecuencia a nivel mundial de aproximadamente 1,2 a 2,5 por 1 000 nacidos vivos, es un problema de Salud Pública atroz tomando en cuenta la previsibilidad de ello y las consecuencias de gran severidad, permanentes en la descendencia, amén de lesiones a las mujeres afectadas (15-17).

Son muy notorias las alteraciones neurológicas por efecto de contaminación TORCHS prenatal. El síndrome TORCH es un proceso inicialmente infeccioso que deja secuelas en el feto que es contaminado por la madre gestante enferma mediante ascenso desde vagina (por vecindad), por sangre (placentaria) o por canal del parto al nacer de los agentes ya antes señalados. Puede producir desde muerte *in útero* hasta alteraciones congénitas en cerebro (calcificaciones y malformaciones), ojos (retinocoroiditis, cataratas), en el crecimiento o en la conformación de otros órganos como corazón, oídos, hígado, o retardo mental (2,18-21).

Una importante ayuda diagnóstica es el conjunto de pruebas de descartar infeccioso y parasitario conocido como TORCHS ya descrita, lo que ha dado lugar a la costumbre de señalar como “TORCHS positivo” a los afectados por uno o varios de sus agentes incluidos. Aunque una IgG esté alterada (más propia de contaminación previa materna transferida al feto para inmunoprotección), y que la IgM específica en el niño sea anormalmente alta, para el diagnóstico cierto de infección activa o tardía es necesario efectuar otras pruebas y también a la madre (22,23).

Es posible que el número real de positivos prenatales sea mayor, en Venezuela desde 2008 hay fallas —unas cíclicas y otras persistentes— en casi todos los “otros” señalados (hepatitis B, Epstein Barr, varicela zoster, parvovirus) por no disponerse de reactivos, tanto en el Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela como en el Instituto Nacional de Higiene, ambos en Caracas; desde 2013 los restantes también fallan por meses por lo que desapareció como prueba rutinaria, reapareciendo en 2016 con ausencias de algunos componentes de la misma.

Los virus más frecuentemente involucrados a nivel mundial y de nuestros resultados son los de citomegalovirus (CMV), rubeola y herpes virus 2; los de encefalitis equina y de la coriomeningitis linfocítica no se han detectado de manera significativa en Venezuela aunque es posible que sea por las escasas posibilidades de disponer de insumos para su descartar (24). Los virus herpéticos (HV) pueden estar presentes en órganos genitales de la gestante de manera crónica y asintomática, más frecuente esto en personas promiscuas o con parejas con esa característica; la infección perinatal por Herpes Simplex ocasiona meningoencefalitis y trastornos en la piel (25).

Los H.V. se agrupan en varias subfamilias virales muy comunes en el medio y en el cuerpo humano: los H.V. simplex 1 y 2 y el varicela zoster (todos agrupados en la subfamilia alfa herpesviral), H.V. 5 (citomegalovirus) en la subfamilia beta herpesviral, y H.V. 4 (Epstein Barr) y otros en la subfamilia gamma herpesviral; son el grupo de agentes infecciosos con mayor presencia en estos 240 niños. Esos virus tienen doble cadena de ADN, se alojan en el núcleo celular del hospedador, prefieren células nerviosas sensitivas ganglionares o ramos superficiales —aunque el H.V. 5 es también hepatotrópico—, entran en latencia por lo que, al no elaborarse sus proteínas específicas, el sistema inmune no lo detecta; algunos como el H.V. 2, 4, 6 y 8 son oncogénicos, otros actúan por daño estructural directo del hospedador: hepatitis, daño ocular y neumonía (H.V. 1 y H.V. 5), encefalitis (H.V. 5 y H.V. 6) o sepsis (H.V. 2 y de varicela zoster); casi todos originan respuesta inmune patológica; el H.V. más relacionado con morbilidad infantil al final del embarazo es el H.V. 2 (26-30).

En el caso del CMV, es más frecuente en personas promiscuas, con malas condiciones de vida incluyendo malnutrición; llega por vía transplacentaria, vertical, transcervical vaginal. Produce calcificaciones periventriculares, malformaciones cerebrales y cardíacas e hidrops fetal. Su IgM alta es indicativa de primoinfección. Su diagnóstico es más por búsqueda de antígenos virales o por reacción en cadena de polimerasa que por su cultivo a pesar de que este último es bastante sensible (31-33).

La madre contrae toxoplasmosis por consumo de carne insuficientemente cocida con quistes u

oocitos en agua y/o alimentos contaminados por deposiciones de felis cat o de algunas aves, más frecuente en personas deprivadas culturalmente que conviven más estrechamente con animales domésticos; se incuban durante \pm 23 días, y llega al feto por vía vertical transplacentaria. Puede provocar muerte *in útero* si la invasión ocurre en las primeras 12 semanas, aunque la mayoría de las contaminaciones ocurre en su final (34). Menos del 30% de niños toxoplasma + tienen alteraciones evidentes. La toxoplasmosis congénita (por presencia del parásito protozoario apicomplejo *Toxoplasma gondii*) puede incluir meningoencefalitis, dilatación ventricular y daño ocular que puede empeorar luego de nacer si el parásito continúa siendo viable; se establecen calcificaciones periventriculares y hepáticas, microcefalia e hidrocefalia lo cual es visible en ecografía prenatal; luego serán más aparentes la coriorretinitis, la persistencia de hidrocefalia o los trastornos de aprendizaje. En su diagnóstico, una vez establecida que la infección es reciente (IgM elevada persistente), se usan la prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) en líquido amniótico (35-37).

En cuanto a rubeola, muchas madres se contagian antes de que los enfermos hayan erupcionado (esos 14 a 21 días de incubación son los más contaminantes), pueden no hacerse sintomáticas y, sin embargo, invaden al embrión; es importante saber antes del embarazo o del contacto si era negativa antes o no; recordar la IgG alta es por infección antigua. Puede provocar desde aborto y muerte *in útero* hasta severas malformaciones cardíacas y de otros sistemas, cataratas, anacusia, microcefalia, y defectos de menor elocuencia; incluso hasta al final del embarazo puede lesionar al cerebro.

La rubeola (presencia del togavirus de ARN de género rubivirus) produce en la madre una viremia que llega hasta la placenta y de allí al feto, en quien trae como consecuencia el síndrome de rubeola congénita: retardo mental o retraso psicomotor según el caso, microcefalia, espina bífida, hipoacusia, alteraciones oculares (retinales, cataratas) y viscerales (malformaciones urogenitales y cardíacas) (38).

Es un factor de riesgo el contacto de gestantes con casos de enfermedades eruptivas de infancia como varicela o rubeola aunque no desarrollen la

enfermedad, también las transfusiones hemáticas y los tratamientos endovenosos. Se puede examinar el líquido amniótico de manera parecida a lo descrito para toxoplasma, en ambos casos, estos estudios van precedidos de evidencias de infección reciente activa, se disponen de otras pruebas como la ELISA de captura que tiene una sensibilidad de hasta un 75 % (39).

El virus de hepatitis (mayormente B) llega al feto por vía transplacentaria o por vía vertical; son causantes de hepatitis fetal neonatal los virus homónimos A, B y C, y los herpesvirus CMV, E. Barr y también los Coxsackie: como son muy comunes, se ha visto que el uso de la vacuna antihepatitis B recombinante se puede usar durante la gestación con poco riesgo (40).

La sífilis es un frecuente causante de abortos por las severas malformaciones embrionarias que produce, en muestras fetales los valores del VDRL son varias veces más elevados que los de la madre seropositiva. Hoy día raramente se observan casos de parálisis cerebral relacionables etiológicamente con infección prenatal fetal treponémica (41).

El virus Epstein Barr ya fue tratado antes como parte de la familia herpesviridae (42,43). En cuanto a la varicela zoster, si la contaminación es temprana puede dar como resultado retardo en crecimiento, extremidades defectuosas, coriorretinitis, cataratas y malformaciones del sistema nervioso central; si es al final del mismo: encefalitis viral, neumonía, y alteraciones en factores de coagulación (44). Las parvovirus por el virus B19 en el feto también puede ser mortal por la pancitopenia severa que produce, además de otras complicaciones (45).

En esta casuística, la mayoría de los infantes tienen relación etiológica de la P.C. que presentaron con un solo agente TORCHS: 195, o sea, 81,25 % del total, mientras que combinaciones entre ellos, los restantes 45 (18,75 % del total).

CONCLUSIONES

Se encontraron varias patologías TORCHS prenatal en esta muestra de las cuales cinco constituyen 3/4 del total. Las mismas pudieron haberse evitado en su mayor parte, bien por inmunizaciones rutinarias (rubeola, hepatitis),

o por medidas de higiene de carácter general, es decir, que en la presencia de estas secuelas permanentes e incapacitantes severas propias de parálisis cerebral y que afectan a toda la sociedad, se involucran factores fundamentalmente de mal manejo preventivo personal.

Una vez finalizada la gestación, estos infantes dependerán de la capacidad de respuesta adecuada y oportuna de los hospitales disponibles pues siempre vienen al mundo con complicaciones perinatales. En cuanto a las pruebas de diagnóstico especiales, se encuentran escollos como la falta de reactivos para pruebas de laboratorio como las señaladas, y también en muchos casos, con la negativa de representantes de afectados para hacerse tales exámenes a pesar de advertencias de posibilidades de repetición de alteraciones en siguientes descendientes.

Para diseñar políticas públicas sanitarias racionales es necesario primero conocer la cuantía del fenómeno, de lo cual no se dispone en el caso de parálisis cerebral y menos aún, de cualquier subítem estadístico de la misma como lo es la morbilidad prenatal infecciosa y parasitaria TORCHS, es decir, ocurre igual que con las demás patologías venezolanas en las que nunca se han establecido estadísticas propias ni por la parte oficial —que es su responsabilidad— ni por la de investigadores particulares.

Como medidas profilácticas generales para disminuir la incidencia de parálisis cerebral debido a agentes etiológicos TORCHS en período prenatal, es recomendable concientizar a la población femenina en edad reproductiva de mantenerse sana, evitar promiscuidad o parejas promiscuas, higiene genital constante, realizar consultas pregestacionales para averiguar si hay infecciones activas virales, parasitarias o bacterianas, y si se tienen los anticuerpos necesarios para enfermedades eruptivas como la rubeola, hepatitis o varicela e inmunizarse si es el caso, uso de guantes para manipular deposiciones de mascotas mamíferas, las de aves o la tierra de jardín. Los gobiernos deben tener disponibles tanto los exámenes especiales como las vacunas y medicamentos específicos para estos agentes nocivos que son perfectamente tratables.

Agradecimiento: al personal directivo del Centro de Parálisis Cerebral, de Caracas, por su generosidad en el acceso a datos clínicos utilizados en el presente trabajo.

REFERENCIAS

1. Pascual J, Koenigsberger M. Parálisis cerebral: factores de riesgo prenatales. *Rev Neurol*. 2003;37:275-280.
2. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):77-103.
3. Artigas-Pallarés J, García J. Trastornos del neurodesarrollo. Barcelona: Edit. Viguera; 2011:174.
4. Van Naarden B, Doernberg N, Schieve L, Christensen D, Goodmann A, Yeargin M. Birth Prevalence of Cerebral Palsy: A Population-Based Study. *Pediatrics*. 2016;137(1). doi: 10.1542/peds.2015-2872. Epub 2015 Dec 9.
5. Rodríguez J. Parálisis cerebral. En: Rodríguez J.M, editor. *Tu Salud; Neurología*. Caracas: Edit. Cadena Capriles; 2012.p.35.
6. Cofre F, Delpiano L, Labraña Y, Reyes A, Sandoval A, Izquierdo G. Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología, 2016. *Rev. chil. infectol.* [online]. 2016, vol.33, n.2 [citado 2018-03-16], pp.191-216. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000200010&lng=es&nrn=iso>. ISSN 0716-1018. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000200010>.
7. Krishnamurthy MB, Popiel A, Malhotra A. Screening investigations in small-for-gestational-age near-term and term infants. *Eur J Pediatr*. 2017;176(12) 1707.
8. Ticona V, Vargas P. Síndrome de TORCH. *Rev Act Clin Med*. 2011;8:355-360.
9. Beke A, Latkoczy K, Nagyl R, Dudnyikoval A. Comparación de la prevalencia en casos de infección por toxoplasma y citomegalovirus con marcadores de ultrasonido fetal en el segundo trimestre del embarazo. *Prenat Diagn*. 2011;31:945-948.
10. Jiang L, Yu Z, Du W, Tang Z. Desarrollo de una detección fluorescente y colorimétrica métodos basados micro rayas de proteínas en el diagnóstico de las infecciones TORCH. *L. Biosensors and Bioelectronics*. (2008);24:376-382.
11. Bonilla-Musoles F, Machado E. Ultrasonidos 3D-4D en Obstetricia. Buenos Aires. Edit. Médica Panamericana, 2007. <https://www.amazon.com.mx/Ultrasonidos-3D-4D-obstetricia-Fernando-Bonilla-Musoles/dp/8479034599>.

12. Robaina-Castellanos G, Riesgo-Rodríguez S. Definición y clasificación de la parálisis cerebral: ¿un problema ya resuelto? *Rev Neurol.* 2007;45(2):110-117.
13. Galbe Sánchez-Ventura J. Parálisis cerebral: ¿qué es?, ¿qué no es? *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2007;9(Supl 2):S113-115.
14. Lorente I. La parálisis cerebral. Actualización del concepto, diagnóstico y tratamiento. *Pediatr Integral.* 2007;XI(8):687-698.
15. Anonymous. Prevalence and characteristics of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe (SCPE). *Develop Med Child Neurol.* 2002;44:633-641.
16. Camacho-Salas A, Pallás-Alonso C. Parálisis cerebral: concepto y registros de base poblacional. *Rev Neurol.* 2007;45(8):503-508.
17. Gomez-Lopez S, Jaimes VH, Palencia C, Hernández M, Guerrero A. Parálisis cerebral infantil. *Arch Venez Pueric Pediatr.* 2013;76(1):30-39.
18. Alodeani E, Izhari M, Arshad M, Deshwali S, Al-Ruwies B, Sheriff D. A synopsis on TORCH syndrome during pregnancy. *Eur J Biomed Pharmaceut Sci.* 2015;2(1):376-406.
19. Kilic N, Yazici Z. Caso de holoprosencefalia y cebocefalia asociado a infección de TORCH. *Internat J Pediatric Otorhinolaryngol.* 2005;69:1275-1278.
20. Rodríguez J.M. Síndrome de TORCH. En: Rodríguez J.M, editor. *Tu Salud; Neurología.* Caracas: Edit. Cadena Capriles; 2012.p.49.
21. Gunny R, Kling C. Infecciones congénitas (TORCH). *Paediatric Neuroradiology.* 5ª edición. Churchill Livingstone, Elsevier. London. 2008.p.147.
22. Lefevre-Pettazzoni M, Le Cam S. Retraso en la maduración de la inmunoglobulina G avidez: implicaciones para el diagnóstico de la toxoplasmosis en mujeres embarazadas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(11):687-693.
23. Petersen E, Morobio M. Estudio Multicéntrico Europeo del sistema de diagnóstico ENLACE automatizado para la determinación de *Toxoplasma gondii*-específica de inmunoglobulina G (IgG) e IgM y el Índice de Aidez de IgG. *J Microbiol Clín.* 2005;43(4):1570-1574.
24. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(12):1205.
25. Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup A, Owen K, Woodruff J, et al. A Targeted Approach for Congenital Cytomegalovirus Screening Within Newborn Hearing Screening. *Pediatrics.* 2017;139(2):3.
26. HS Yoon B, Park C, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *B J O G.* 2003;110:124-127.
27. Márquez L, Levi M, Munoz F, Palazzi D. A Report of Three Cases and Review of Intrauterine Herpes Simplex Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(2):153-157.
28. Johnson D. C, Webb M. Herpes simplex virus gE/gI sorts nascent virions to epithelial cell junctions, promoting virus spread. *J Virol.* 2001;75:821-833.
29. Spear P. Herpesvirus Entry: An Update. *J Virol.* 2003;77(19):10179-10185.
30. Spear P, Eisenberg R, Cohen G. Three classes of cell surface receptors for alphaherpesvirus entry. *Virology.* 2000;275:1-8.
31. Giannattasio A, Bruzzese D, Di Costanzo P, Capone E, Romano A, D'Amico A, et al. Neuroimaging profiles and neurodevelopmental outcome in infants with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(10):1028.
32. Espiritu MM, Bailey S, Wachtel EV, Mally PV. Utility of routine urine CMV PCR and total serum IgM testing of small for gestational age infants: a single center review. *J Perinat Med.* 2018;46(1):81.
33. Ross SA, Michaels MG, Ahmed A, Palmer A, Sanchez P, Bernstein D, et al. Contribution of breastfeeding to false-positive saliva polymerase chain reaction for newborn congenital cytomegalovirus screening. *J Infect Dis.* 2018; 217(10): 1612.
34. Peyron F, Wallon M, Kieffer F, Garweg J. Toxoplasmosis. En: Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J, editors. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 8ª edición. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.p.949.
35. American Academy of Pediatrics. *Toxoplasma gondii* infections (Toxoplasmosis). En: Kimberlin DW, editor. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th.* American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015.p.787.
36. Rico-Torres CP, Vargas-Villavicencio JA, Correa D. Is *Toxoplasma gondii* type related to clinical outcome in human congenital infection? Systematic and critical review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35:1079.
37. Pomares C, Montoya JG. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 2016;54:2448.
38. Orenstein WA, Cairns L, Hinman A, Nkowane B, Olivé J, Reingold A. Measles and Rubella Global Strategic Plan 2012-2020 midterm review report: Background and summary. *Vaccine.* 2018;36(Suppl 1):A35.
39. Bosma TJ, Corbett KM. Use of PCR for prenatal and postnatal diagnosis of congenital rubella. *J Clin*

- Microbiol. 1995;33:2881-2887.
40. American Academy of Pediatrics. Hepatitis A. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st. American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018.p.392.
 41. Rac MW, Revell PA, Eppes CS. Syphilis during pregnancy: A preventable threat to maternal-fetal health. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(4):352.
 42. Borza C, Hutt-Fletcher L. Epstein-Barr virus recombinant lacking expression of glycoprotein gp150 infects B cells normally but is enhanced for infection of epithelial cells. *J Virol.* 1998;72:7577-7582.
 43. Lindsey M, Hutt-Fletcher. Epstein-Barr Virus Entry. *J Virol.* 2007;81(15):7825-7832.
 44. Sauerbrei A, Wutzler P. The congenital varicella syndrome. *J Perinatol.* 2000;20(8 Pt 1):548-554.
 45. Gibson C. Neurotropic viruses and cerebral palsy: Population based case- control study. *B M J.* 2006;332:76-80.